

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 6 月 13 日 (13.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/46175 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 277/40 (74) 代理人: 弁理士 田伏英治 (TABUSHI, Eiji); 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10356
- (22) 国際出願日: 2001 年 11 月 28 日 (28.11.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-368319 2000 年 12 月 4 日 (04.12.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野裕樹 (ONO, Hiroki) [JP/JP], 林 勝 (HAYASHI, Masaru) [JP/JP], 大西 賢 (OHNISHI, Masaru) [JP/JP], 大川和男 (OHKAWA, Kazuo) [JP/JP], 北山理乙 (KITAYAMA, Masato) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- 送付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ANHYDRIDE OF AMINOTHIAZOLE DERIVATIVE

WO 02/46175 A1

(54) 発明の名称: アミノチアゾール誘導体の無水物の製造方法

(57) Abstract: A novel process for industrially producing an anhydride of a 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxy compound.

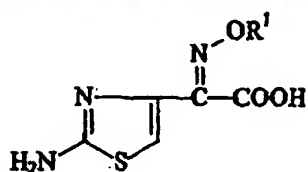
(57) 要約:

2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ化
化合物の無水物の新規工業的製造法を提供する。

明細書

アミノチアゾール誘導体の無水物の製造方法

この発明は、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の無水物の製造法に関する。さらに詳しくはこの発明は、下記一般式で示される2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の水和物から、無水物の高収率での新規製造法に関する。



(式中、R'はアシル基、保護されたカルボキシ(低級)アルキル基またはアルキル基を意味する。)

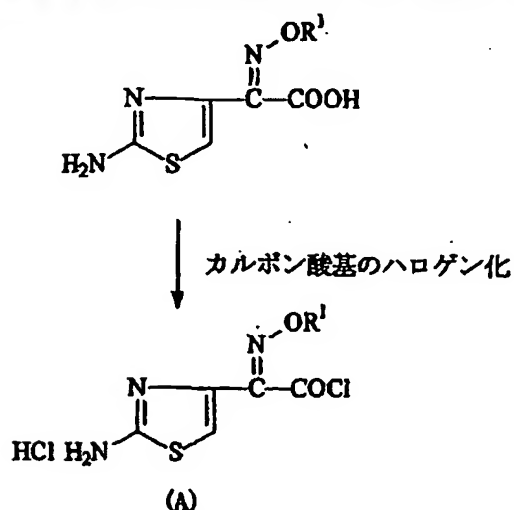
アミノチアゾール誘導体は、通常1分子または2分子の結晶水を有する。アミノチアゾール誘導体の酸クロリドを合成するために、障害となる結晶水を効率良く除去することを目的とする。

すなわち、この発明の目的は、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の無水物の新規工業的製造法を提供することである。

従来、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物(I)の水和物を用いて、酸クロリドを合成していたが、結晶水の1または2分子の等量数だけハロゲン化試剤を多く使用する必要があり、通常約3等量使用していた。しかし本発明により化合物(I)の結晶水を除去し、無水物にすることで、ハロゲン化試剤の使用量を約1~1.2等量に減量できた。このハロゲン化試

剤の減量により、環境負荷の低減を行うことができた。

この発明の発明者等は、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の工業的製造法を鋭意研究し、その結果として2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の結晶水含有結晶から、容易に結晶水を除去できる新規製造方法を完成することに成功した。



この発明の製造法によって得られる、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物(1)の無水物は、五塩化燐等のハロゲン化剤と反応して酸クロリド・塩酸塩(A)として7-アミノセファロ化合物と反応し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗菌薬を得るのに有用である。

この明細書の上記記載におけるR¹の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、ならびに芳香族環または複素環を含むアシル基が挙げられる。それらのアシル基の好適な例として、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル

、ブチリル、イソブチル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイル等の低級アルカノイル基；

例えばメトキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；

例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、1-メチルエタンスルホニル、ブタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基；

例えばベンゼンスルホニル、トシル等のアレーンスルホニル基

；

例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニル等のアロイル基；

例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

上記アシル部分は、塩素、臭素、フッ素および沃素のハロゲン等のような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい。

好適な「保護されたカルボキシ（低級）アルキル基」としては、例えばエステル化されたカルボキシ（低級）アルキル、さらに好ましくはメトキシカルボニルメチル、第3級ブトキシカルボニルエチル等の低級アルコキシカルボニル（低級）アルキル、ベンズヒドリルオキシカルボニルメチル等のモノもしくはジもしくはトリフェニル（低級）アルコキシカルボニル（低級）アルキル、クロロメトキシカルボニルメチル、2-ヨードエトキシカルボニルメチル等のモノもしくはジもしくはトリクロロ（低級）アルコキシカルボニル（低級）アルキル等が挙げられる。

好適な「アルキル基」としては、メチル、エチル基等が挙げら

れる。

この発明の目的化合物 (I) の製造法を以下詳細に説明する。

製造法 1

化合物 (I) の結晶水をアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン溶媒中、またはアセトニトリル中で、加熱還流または懸濁後、結晶を濾過し、減圧乾燥することで結晶水の含有しない結晶を得る事ができる。以下、この発明を製造例及び実施例に従って説明する。

製造例 1 - (1)

2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル (シン異性体) (24.0 g) をエタノール (216 ml) に懸濁し、攪拌下、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (125 ml) を 45℃ で、1 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌を行った。反応混合物を 5℃ に冷却し、1 時間攪拌した。沈殿物を濾取して、エタノールで洗浄後、真空乾燥して 2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水和物 (シン異性体) (24.6 g) を得た。

mp : 130-131℃ (分解)

IR (ヌジオール) : 3520, 3300, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 6.97 (2H, br s), 7.33 (1H, s)

製造例 1 - (2)

2 - (2-アミノチアゾール-4-イル) - 2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水和物 (シン異性体) (24.6 g) を水 (160 ml) に加え、20-30℃ で攪拌した。無水酢酸 (28.7 g) を 60 分かけて滴下した。滴下中、20% 炭酸ナトリウム水溶液を用いて、pH を 6.0 ± 0.2 にコントロールした。滴下終了後、攪拌を 30 分間行った後、6N 塩酸を用いて、pH を 2.5 とした。反応液を 5℃ に冷却し

た後に、析出した結晶を濾過し、イソプロパノールおよびアセトンで順次洗浄した。得られた湿結晶を減圧乾燥して、結晶水2分子を含む2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸（シン異性体）（23.9 g）を得た。

I R (ヌジヨール) : 3400, 3100, 1760, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.16 (3H, s), 7.21 (1H, s)

水分 : 14%

実施例 1

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸・2水和物（シン異性体）（20.0 g）を、アセトン（200 ml）に懸濁・攪拌し、55-56℃で1時間過熱・還流した。5℃に冷却後、結晶を濾過し、アセトンで洗浄後減圧乾燥して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸・無水結晶（16.4 g）を得た。

I R (ヌジヨール) : 3400, 3100, 1750, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.16 (3H, s), 7.21 (1H, s)

水分 : 0.5%

粉末X線回折（ピーク角度： 2θ ）： $2\theta = 14.7^\circ$ 付近、 16.0° 付近、 19.0° 付近、 19.5° 付近、 20.5° 付近、 21.4° 付近、 24.5° 付近、 25.5° 付近、 25.8° 付近、 27.2° 付近、 30.2° 付近に回折ピークを持ち、 8.9° 付近、 14.3° 付近、 15.3° 付近、 17.2° 付近、 18.4° 付近、 19.6° 付近、 21.0° 付近、 22.3° 付近、 24.3° 付近、 26.7° 付近、 27.5° 付近、 28.5° 付近、 29.0° 付近に回折ピークを持たないX線回折像を有する。

製造例 2

水（400 ml）に4-クロロ-2-(メトキシカルボニルメトキシイミノ)-3-オキソ酪酸（200 g）を加え、5℃で懸濁・攪拌

した。炭酸水素ナトリウム (71.2 g) を用いて、結晶を溶解した。チオウレア (70.5 g) を加えて、30℃で、アンモニア水溶液を用いて pH を 5.5 に保ちながら、60 分反応させた。希釈塩酸を用いて pH を 2 とした後、5℃に冷却して 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、冷水で洗浄した。減圧下乾燥して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸・1 水和物 (シン異性体) (225.2 g) (収率: 96.5%) を得た。

IR (ヌジヨール) : 3400, 1770, 1740, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.68 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.26 (2H, s)

KF 法 (水分) : 6.7%

実施例 2

アセトン (100 ml) に、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸・1 水和物 (シン異性体) (10.0 g) を懸濁・攪拌し、120 分間過熱・還流した。析出している結晶を濾取した後、減圧乾燥して、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸・無水物 (シン異性体) (9.0 g) (収率 96%) を得た。

IR (ヌジヨール) : 3350, 1760, 1740, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.68 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.26 (2H, s)

KF 法 (水分) : 0.5%

さらに、以下の参考例によって、最終生成物を高収率で得た。

参考例 1 - (1)

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイ

ミノ酢酸・無水結晶（シン異性体）（12.5 g）を塩化メチレン（125 ml）に懸濁・攪拌して、 $-20\sim-25^{\circ}\text{C}$ に冷却した。五塩化リン（13.6 g）を加え、同温度で15時間反応させた。析出した結晶を濾過し、塩化メチレンで洗浄後、減圧乾燥して、2-（2-アミノチアゾール-4-イル）-2-アセトキシミノアセチルクロリド・塩酸塩（シン異性体）（14.6 g）を得た。

mp : $128\sim130^{\circ}\text{C}$ （分解）

IR（ヌジオール） : 3300, 1800, 1780, 1640, 1590 cm^{-1}

参考例 1 - (2)

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸（4.5 g）と1,3-ビストリメチルシリルウレア（10.2 g）を酢酸エチルエステル（80 ml）に懸濁し、120分間加熱還流しシリル化して溶解した。反応液を -20°C に冷却し、2-（2-アミノチアゾール-4-イル）-2-アセトキシイミノアセチルクロリド塩酸塩（シン異性体）（6.25 g）を加え、30分間反応させた。反応液に冷水（90 ml）を加え、次いで生成する沈殿を濾取して、冷水で洗浄後、減圧乾燥して、7-[2-アミノチアゾール-4-イル]-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸（シン異性体）（8.32 g）（収率95%）を得た。

IR（ヌジオール） : 3250, 1770, 1750, 1705, 1650, 1590, 1540 cm^{-1}

NMR（DMSO- d_6 , δ ） : 2.33(3H, s), 3.60, 3.87(2H, Abq, $J=18\text{Hz}$), 5.23(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.60(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 58.2((1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 6.92(1H, dd, $J=10\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$), 7.17(1H, s), 9.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考例 1 - (3)

7-[2-（2-アミノチアゾール-4-イル）-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カ

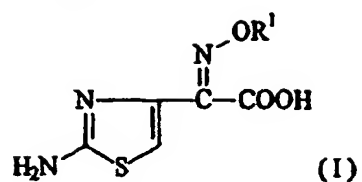
ルボン酸（シン異性体）（1.3 g）を水（13 ml）に懸濁し、5℃で攪拌した。炭酸ナトリウム水溶液を用いて結晶を溶解し、塩化アンモニウム（670 mg）を加え、炭酸ナトリウム水溶液を用いて、pHを8.5として60分間、同温度、同pHを維持して反応させた。希釈塩酸を用いて、pHを2.5とし、生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、次いで減圧下乾燥して、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸（シン異性体）（1.12 g）（収率：95%）を得た。

I R（ヌジオール）：3300, 1780, 1660, 1605 cm^{-1}

NMR（DMSO- d_6 , δ ）：3.53, 3.80 (2H, Abq, $J=18\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28 (1H, D, $J=10\text{Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 7.07 (2H, br s), 9.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11.25 (1H, br s)

請求の範囲

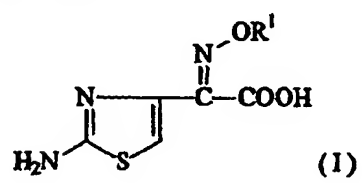
1. 式:



(式中、R¹はアシル基、保護されたカルボキシ(低級)アルキル基またはアルキル基を意味する。)

で示される2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の水和物をケトン溶媒中、アセトニトリル中で処理することを特徴とする式(I)の無水物の製造法。

2. 式:



(式中、R¹はアシル基、保護されたカルボキシ(低級)アルキル基またはアルキル基を意味する。)

で示される2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ化合物の無水物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D277/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 02-53782 A (Sankyo Co. Limited, Sankyo Yuki Gosei K. K.), 22 February, 1990 (22.02.1990), Claim 2; page 2, lower right column, line 8 to page 3, upper left column, lines 7 to 16; page 3, upper right column, lines 10 to 14 (Family: none)	1-2
A	US 4754031 A (Bayer Aktiengesellschaft), 28 June, 1988 (28.06.1988), Claim 1 & JP 6-255794 A Claim 1 & DE 3419015 A & EP 162395 A & DE 3419015 A & AT 52094 A & DK 8502261 A	1-2
A	US 4426528 A (Eli Lilly and Company),	1-2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2002 (21.02.02)

Date of mailing of the international search report
05 March, 2002 (05.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10356

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	17 January, 1984 (17.01.1984), Claims & JP 58-183678 A Claims & CA 1194487 A & DE 3372096 A & DK 91383 A & EP 91277 A & GB 2119370 A & GR 79243 A & HU 186271 A & IL 68251 A	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D277/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D277/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996

日本国公開実用新案公報 1971-2002

日本国登録実用新案公報 1994-2002

日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 02-53782 A (三共株式会社、三共有機合成株式会社), 1990.02.22, 請求項2、第2頁下右欄第8行-第3頁上左欄第7-16行、 第3頁上右欄第10-14行 (ファミリーなし)	1-2
A	US 4754031 A (バイエル・アクチエン・ゲゼルシャフト), 1988.06.28, 請求項1 & JP 6-255794 A (請求項1) & DE 3419015 A & EP 162395 A & DE 3419015 A & AT 52094 A & DK 8502261 A	1-2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.02.02

国際調査報告の発送日

05.03.02

国際調査機関の名称及び先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎原 貴子



4C 9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4426528 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1984.01.17, 特許請求の範囲 & JP 58-183678 A (特許請求の範囲) & CA 1194487 A & DE 3372096 A & DK 91383 A & EP 91277 A & GB 2119370 A & GR 79243 A & HU 186271 A & IL 68251 A	1-2